

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg a. d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friederich

latrogen bedingte Ekzeme in der Umgebung von
Hautlücken am Unterschenkel beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Roswitha Neumann
aus Ober-Mockstadt/Oberhessen

Marburg/Lahn 1973

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. Med. H.C. Friederich

IATROGEN BEDINGTE EKZEME IN DER UMGEBUNG VON
HAUTLÜCKEN AM UNTERSCHENKEL BEIM MENSCHEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

im Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

R o s w i t h a N e u m a n n
aus Ober-Mockstadt/Oberhessen

Marburg/Lahn 1973

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 18 12 1973
gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. H.G. Friederich

Correferent: Prof. Dr. H. Schnell



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I EINLEITUNG

- A Aufgabe der Arbeit
- B Pathogenese des Ulcus cruris

II THERAPEUTISCHES VORGEHEN BEIM ULCUS CRURIS

- A Allgemeine Richtlinien
- B Therapeutika aus der Marburger Hautklinik

III KLINIK DER UNVERTRÄGLICHKEITSERSCHEINUNGEN

- A Ekzemgenese
- B Pathogenese des Kontaktekzems

IV DIAGNOSTIK

- A Allgemeines
- B Die Läppchenprobe
- C Standardtestreihe und spezielle Epicutantests
- D Technische Durchführung der Epicutantests
- E Bewertung der Testergebnisse

V SPEZIELLE UNTERSUCHUNGEN

- A Auswertung anamnestischer Daten
- B Häufigkeitsverteilung der Schadstoffe-
Aufschlüsselung von Allergenkombinationen-
Besprechung der einzelnen Ekzematogene

VI ZUSAMMENFASSUNG

VII LITERATURVERZEICHNIS

I EINLEITUNG

AUFGABE DER ARBEIT

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind katamnestische Untersuchungen über das iatrogen bedingte Ekzem in der Umgebung von Lückenbildungen des Hautorgans.

Anlaß zu diesen Untersuchungen gab die Häufung von medikamentös bedingten ekzematösen Veränderungen des Hautorgans in der Umgebung von Ulcera cruris. Die Häufung dieses Krankheitsbildes, insbesondere bei Kranken, die einer langzeitigen ärztlichen Therapie unterworfen waren, war in den letzten Jahren eklatant. Ein umfangreiches Schrifttum an verschiedenen Kliniken des In- und Auslandes hat sich mit dem Problem befaßt. Es wurde versucht, eine Ordnung der ekzemauslösenden Substanzen zu schaffen. Die Sichtung des Schrifttums hat jedoch ergeben, daß offensichtlich eine einheitliche Situation in der gesamten Bundesrepublik nicht feststellbar ist. Es erscheint vielmehr so, daß die Eigenheiten der Therapie der einzelnen Kliniken zu Schwerpunkten in der Allergisierung der Patienten führt. So erklären sich auch die Schwerpunkte der Sensibilisierung in den einzelnen Veröffentlichungen.

Es war daher von besonderem Interesse, die Verhältnisse zu untersuchen, die zu Kontaktekzemen bei Ulcera cruris-Kranken an der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg geführt haben. Dies einmal, weil in der Beobachtungszeit von 1953 bis 1972 drei Klinikdirektoren aus verschiedenen Schulen tätig waren und darum verschiedene Therapierichtungen am Hause eingesetzt waren. Zum anderen erschien es von besonderem Interesse, daß im Raum Marburg mit seiner vorwiegend ländlichen Bevölkerung professionelle Sensibilisierungen und professionell bedingte

Gruppensensibilisierungen keine entscheidende Rolle spielen, so daß das Problem der iatrogen ausgelösten medikamentösen Sensibilisierung der Ulcerakranken hier besonders intensiv untersucht werden konnte.

Insgesamt wurden 21760 Krankenblätter aus der Beobachtungszeit von 1953 bis 1972 durchgesehen. Unter diesen wurden 840 Ulcusranke ermittelt. Unter 840 Ulcuskranken waren 299 Ekzemträger.

B PATHOGENESE DES ULCUS CRURIS

Ulcus cruris ist der Sammelbegriff für alle Unterschenkelgeschwüre, ohne Berücksichtigung der Ätiologie. Um eine gezielte Behandlung durchführen zu können, ist ihre Ermittlung jedoch von grundlegender Bedeutung.

In etwa 60% aller Fälle entsteht das ulcus auf dem Boden eines postthrombotischen bzw. postphlebitischen Prozesses, in 25% als Folge einer Varicose, in 10% liegen arterielle Durchblutungsstörungen vor. Nur 5% haben eine, wenn auch vielfältige, andere Genese.

1. Ulcus cruris varicosum

Es handelt sich hierbei um ein multifaktorielles, komplexes Geschehen. Varicose ist nicht gleichbedeutend mit Ulceration, beide Zustände können unabhängig voneinander auftreten, deshalb wird der Begriff "ulcus varicosum" mit COCKETT und JONES, sowie KOGOI als irreführend abgelehnt. Die chronisch venöse Insuffizienz mit ihren Folgezuständen wie Ödem, Stauung, Dermatosklerose, oft auch Atrophie blanche, setzt als locus minoris resistentiae entscheidende Voraussetzungen für die Entwicklung eines Unterschenkelgeschwürs. Zu diesen praeulcerösen Zuständen gesellen sich weitere, u.U. ganz belanglose mechanische, physikalische, traumatische, infektiöse, thrombosierende oder reaktive Zusatzfaktoren, welche die Ulceration auslösen und unterhalten. (SCHNEIDER, FISCHER)

Ursachen der C.V.I.

a. Der postthrombotische und postphlebitische Symptomenkomplex entsteht meist auf dem Boden einer abgelaufenen tiefen Thrombophlebitis, die schon Jahre zurückliegen kann. Ursachen sind Erkrankungen der Venenwand mit folgender Thrombenbildung oder primäre Thrombenbildung mit folgender Phlebitis.

b. Der postvaricöse Symptomenkomplex kann von postthrombotischen und postphlebitischen Formen oft nur durch die Anamnese unterschieden werden. Der Nachweis von Varizen ist nicht eindeutig, da sie als Folge eines Verschlusses tiefergelegener Venen auftreten können. Umgekehrt

können sich Varizen unter dem Einfluss sklerosierender Prozesse zurückbilden.

Beiden gemeinsam ist die Lokalisation im Knöchelbereich.

2. Ulcus venosum als Folge einer Herzinsuffizienz

Ulcera dieser Herkunft lassen sich leichter nachweisen, da sich in den meisten Fällen symmetrische Beinödeme mit persistierender Delle nach Fingerdruck nachweisen lassen. Zyanose, Ergüsse, Aszites, Tachykardie, Leber- und Milzvergrößerungen, Jugularvenenfüllung und Puls sowie Auskultationsbefund deuten bereits auf die Ursache hin. Auf dem Boden chronisch kardialer Stauung können sich infolge Stase Venenklappeninsuffizienz, Thrombophlebitis, sowie Thrombose einstellen und zum Gefäßverschluß mit den bereits genannten Folgen führen.

3. Ulcus venosum durch Gefäßkompression im Rückflußgebiet

Hier muß man vor allem an Tumoren im kleinen Becken denken, aber auch an Lymphdrüsen- und Knochengeschwülste, Metastasen und Morbus Hodgkin.

4. Arterielle Ulcera

Sie entwickeln sich im Gegensatz zu venösen in kurzer Zeit. Sie verursachen erhebliche Schmerzen, zeigen einen braunschwarzen, hämorrhagischen Schorf und sind ausgesprochen akral lokalisiert, also an Zehen, seitlichen Fußrändern und Fersen, oder an der Streckseite der Unterschenkel. Man unterscheidet grundsätzlich zwei Formen des arteriellen Geschwürs:

a. Angiopathische Ulcera

b. Angiolopathische Ulcera

Erstere entstehen auf dem Boden arterieller Verschlußkrankheiten. Als Ursachen kommen in Betracht:

1. Entzündliche Arterienerkrankungen. Das sind Entzündungsprozesse, die auf die Umgebung übergreifen und durch Befall der nächstliegenden Arterien eine Ischämie aufgrund eingengter oder verschlossener Gefäßlumina herbeiführen. Auch bei infektiösen Allgemeinerkrankungen und septischen Prozessen sind entzündliche Gefäßerkrankungen möglich.

2. Embolie im Rahmen einer Endokarditis mit Klappenbeteiligung.

3. Arterielle Thrombose

4. Thrombangitis obliterans

5. Arteriosklerotischer Verschluss

6. Sonderform Shuntgeschwüre bei A-V Fisteln

Angiolopathische Ulcera können entstehen durch:

1. Diabetische Angiolopathie

2. Periarteriitis nodosa (es überwiegen Symptome an inneren Organen und dem Gehirn. Seltener kommt es zu Manifestationen an den Extremitäten - Nekrosen einzelner Akren)

3. Spastische Gefäßverschlüsse

4. Noduläre Vaskulitis

5. Eine Sonderform stellt das Ulcus Hypertonicum Martonell dar, wobei die Hyalinisierung der Endstromgefäße verantwortlich ist.

Hämatogene Ulcera

Ätiologisch ist zu unterscheiden zwischen Hämoglobinopathien, perniziöser oder Bothriocephalus Vitamin B₁₂ Mangelanämie, wie allen Formen der Dys- und Paraproteinämie. Durch ihr Erscheinungsbild, Form und Sitz an der Streckseite der Unterschenkel sind sie von den arteriellen Geschwüren kaum zu unterscheiden.

Das neurotrophe Ulcus

Es tritt in der Regel als Malum perforans pedis an der Fußsohle auf. Die Diagnose ergibt sich meist aus dem bereits bekannten Leiden. Zustand nach bzw. bei Poliomyelitis, Tabes dorsalis, Querschnittssyndrom, multipler Sklerose, periphere Nervenverletzungen, primäres und sekundäres Lymphödem.

Ulcus als Folge infektiöser Prozesse

Als Ursachen kommen in Betracht:

Infektionen einer Wunde, Abwehrschwäche infolge einer schlecht durchbluteten Haut oder Kachexie. Sie führen zum Ekthyma, d.h. zu einem in tiefergelegenen Haut-

schichten greifenden nekrotischen Ulcus, das ohne bestehende Resistenzminderung narbenlos abgeheilt wäre.

8. Ulcusentstehung durch verschiedene exogene Einflüsse

1. Durch abnorme Temperaturen
2. Durch Traumen, die Wunden und Gefäßrupturen hervorrufen. Im allgemeinen spielt das Trauma bei der Entwicklung eines Ulcus cruris lediglich die Rolle des auslösenden Faktors.
3. Durch Gewebsschädigung infolge von Bestrahlung oder durch Kontakt mit allergisierenden Substanzen.

9. Ulcerierung maligner Geschwülste

Metastasen, Basaliom, Melanom oder maligne Entartung eines bestrahlten Prozesses, einer alten Narbe oder Praekanzeroze.

10. Ulcusbildung durch Stoffwechselstörungen

Die Störungen sind vorwiegend im Fettstoffwechsel zu suchen. Irreguläre Stoffwechselprodukte können zu Ablagerungen im Gewebe führen und dort eine Ischämie mit ihren Folgen nach sich ziehen.

II THERAPEUTISCHES VORGEHEN BEIM ULCUS CRURIS

A ALLGEMEINE RICHTLINIEN

Aus dem vielseitigen Ursachenkomplex des Ulcus cruris ergibt sich, daß die Diagnose und Behandlung des Grundleidens als Erstes erfolgen muß. Das nächste Teilziel besteht darin, die Blutzirkulation im Bein in physiologische Bahnen zu lenken. Die einfachste und wirkungsvollste Maßnahme zur Entstauung stellt der gut angelegte Kompressionsverband dar, sei es in seiner einfachen Form nach SIGG, oder als Kreuzverband nach PÜTTER. Unter beiden Verbänden können modellierte Schaumgummiauspolsterungen angelegt werden, die einen direkten Pumpeffekt auf den Blutrücklauf bewirken. (JANNIELLO) Man nimmt an, daß die Geschwindigkeit des im Bein zirkulierenden Blutes durch einen Kompressionsverband um das Doppelte gesteigert wird, wie Untersuchungen mit radioaktiven Substanzen ergeben haben. (HALPERIN, FRIEDLAND, WILKINS). Als "Ersatz" der mechanisch minderwertig gewordenen Haut des Ulcus-Patienten, bewirkt ein solcher Verband in Verbindung mit aktivem Muskelspiel des zum Gehen anzuhaltenden Patienten eine Rückfiltration des Begleitödems, (SPIER) Ist durch die Entstauung des Beines das gesamte Ulcusmilieu in einen Zustand günstiger Heilungsmöglichkeiten gebracht worden, können die auf das Geschwür applizierten Lokaltherapeutika zur Wirkung kommen.

1. Chirurgische Maßnahmen

Sie sollen im Rahmen der therapeutischen Möglichkeiten jetzt kurz erwähnt werden.

Die Indikation zum chirurgischen Eingriff ist von verschiedenen Faktoren abhängig. In manchen Fällen können Ulcera trotz Ausschöpfung aller konservativen Mittel nicht zur Abheilung gebracht werden - ein chirurgischer Eingriff wird dann unvermeidlich. In jüngster Zeit wird jedoch auch in weniger therapieresistenten Fällen zur

Transplantation geraten, um eine Verkürzung des Klinikaufenthaltes zu erreichen. (FRIEDERICH)

Voraussetzung für die Transplantation ist eine objektiv und subjektiv zumutbare Belastung für den Patienten.

In solchen Fällen stehen verschiedene Methoden zur Deckung des Defekts zur Verfügung:

1. Incision oder Zircumcision
2. Excision des Geschwürs
3. Gestielter Lappen
4. Braunsche Pfropfung
5. Plastik nach THIERSCH
6. Briefmarkenplastik nach REVERDIN
7. Heterotransplantate mit embryonaler Kalbshaut
8. Kollagen-Folie nach BRAUN
9. Epidermisbrei
10. Miuro-Vollhaut
11. Cross-Leg-Flap

2. Behandlung durch Externa

In den meisten Fällen versucht man mit konservativen Methoden einen Heilerfolg zu erzielen. Hierbei empfiehlt es sich grundsätzlich, folgende Reihenfolge einzuhalten:

1. Gründliche Reinigung durch Bäder
2. Beseitigung der Entzündungserscheinungen durch Hochlagerung der Extremität und Anlegen von Umschlägen mit hypertonen Kochsalzlösungen.
3. Entfernung nekrotischen Materials. Zur Verfügung stehen verschiedene enzymatisch wirkende Präparate wie z.B. Fibrolan, Leukase, Trypure, Varidase. Sie enthalten Trypsin, Streptokinase oder Streptodornase.
4. Antibakterielle Therapie. Beim bakteriellen Befall handelt es sich um eine Sekundärflora, die zur Vermeidung von aufsteigenden Infektionen behandelt werden muß. Besonders unangenehm ist ein Befall mit Pseudomonas und Streptococcus viridans. Aus dem zahlreichen Angebot seien erwähnt: Chloramphenicol, Xanthocillin, Wiotax Puder, Leucomycin.

5. Entquellende Maßnahmen: Hypertonische Lösungen wie Harnstoff, Traubenzucker, Osmasept sind hier indiziert. Sie sind auf Grund ihrer osmotischen Wirkung geeignete Entquellungsmittel. Puder besitzen besonders große Wasser- und Ölaufnahmefähigkeit, weiter sind Adsorptionskraft und Haftvermögen wichtige physikalische Eigenschaften der Puder. Um eine Verklebung und Retention im Ulcusgebiet zu vermeiden, werden heute vornehmlich kiesel-säurehaltige Puder oder Seesand verwandt.

6. Granulationsfördernde Maßnahmen: Ist im Heilungsverlauf ein Stillstand eingetreten, werden granulationsanregende Therapeutica eingesetzt. RICHTER empfiehlt Blutkammervverbände mit Eigen- oder Fremdblut - SPIER, Eigenblut-Seesand oder Eigenblut-Fibrinschaumverbände. Bei SCHNEIDER und FISCHER werden außerdem Blut-Kaolin-Paste nach ORBACH und Aktihämyl aufgeführt. Solche Verbände rufen eine Zersetzung hervor, bei der Aminosäuren und Histidin frei werden. Das Redoxpotential des Geschwürs erfährt dabei eine günstige Veränderung. Plazentaverbände nach LANG oder plazentahaltige Salben, sowie Östrogene wirken granulationsfördernd durch ihre Hormonwirkung. Man nimmt an, daß die Wirkung an das Cyclopentanoperhydrophenanthren-Gerüst gebunden ist, welches auch dem Vitamin-D zugrunde liegt.

Gute granulationsfördernde Eigenschaft besitzt außerdem das Granugenol und in besonderem Maße Perubalsam.

7. Gefäßdilatierende und entzündungshemmende Wirkung haben die Heparin- und heparinoidhaltigen Salben. Sie zeigen außerdem gute kutane Resorption und aktivieren die Proteolyse (u.a. von BRÜSTER, JESTÄDT und STÜTTEN untersucht).

8. Epithelisationsfördernde Substanzen: Hier seien im wesentlichen Pellidol und Scharlachrot erwähnt.

9. Ulcusrand und umgebende Hautpartien sind entsprechend der von SCHNEIDER und FISCHER angegebenen Kokadentherapie zu versorgen.

B THERAPEUTIKA AUS DER MARBURGER HAUTKLINIK

Entscheidende Voraussetzung für alle weiteren Ermittlungen zur Frage der Sensibilisierungserscheinungen bei der Lokalthherapie des Ulcus cruris, ist eine Zusammenstellung der in den letzten 20 Jahren an der Universitäts-Hautklinik in Marburg/Lahn vornehmlich angewandten Externa. Die Zusammensetzung der einzelnen Präparate wird festgestellt. Aus praktischen Erwägungen ordnen wir nach Anwendungsbereich und in alphabetischer Reihenfolge.

1. Reinigung und Entzündungshemmung durch feuchte Umschläge mit:

Präparate

Zusammensetzungen

- | | |
|----------------------|-----------------------------------|
| 1. Borwasser 3% | |
| evtl.m.Alkohol | |
| 2. Chinosol | |
| 3. Chloramin | p-Toluolsulfonamidchlornatrium |
| 4. Hypert. Kochsalz- | |
| lösung | |
| 5. Kal.perm. Lös. | |
| 6. Pyoktanin | |
| 7. Rivanol | 2Äthoxy-6,9-diamino-akridinlaktat |

2. Enzymatische Wundreinigung

- | | |
|--------------|--|
| 1. Fibrolan | lg Sa: Fibrinolysin(bovin) lE.
(Loomis), Desoxzribonuklease
(bovin) 666 E. (Christensen) |
| 2. Jatrosin | Fermentpräparat mit 18000 bzw.
90000 E. Protease je Fl. |
| 3. Leukase | lg Sa: 20 mg Framycetinsulfat,
20E. Trypsin in wasserl. Salbengr. |
| 4. Protenzym | Bakterienfermentkomplex (Proteasen,
Amylasen) mit Vit. B Komplex 3g,
Aethacridinlactat 0,2g, wasserl.
Salbengr. ad loog Sa. |

5. Trypure Novo 50 mg Ca-stab. Trypsin (dialy. u. lyophilis.) entspr. 225000 N.F. Einh.
6. Varidase 1 Fl. zu 25000 E. Streptokinase u. 5000 E. Streptodornase

3. Externa mit antibiotischer, granulationsfördernder und epithelisierender Wirkung:

1. Aktihaemyl Gel. u. Cr. Extrakt aus Kälberblut mit hoher RES-Aktivität
2. Anaesthesin Sa. Anaesthesin, Vaseline, Lanolin, Öl
3. Aureomycin Sa. Chlortetracyclin
4. Bepanthen Sa. 5g Pantothenylalkohol in 20g Sa.
5. Betnesol-V-Cr. 0,1 % Betamethason in 5g Sa.
6. Billrothsche Sa. Argentum nitricum 1,0 Balsamum peruvianum 10,0, Lanolin ad 100.
7. Carofur Streus. in 100g: 0,1g Nifurprazine. HCL.
8. Citatrex Pu. Zink, Bacitracin, Neomycinsulfat, Cystein, Glykokol, DL Threonin
9. Combison Sa. in 1g: 2,5mg Prednisolon, 2mg Neomycin. HCL 3mg Bis-N, N-Harnstoff. HCL (Surfen)
10. DDD Hautbalsam Thymol 0,1g, Salicyls. 0,75g Campher 0,42g, Methylsalicylat 1g, Chlorobutanol 1,1g, Phenol 1,6g, Hexachlorophen 0,2g, fettfr. Salb.-Emuls. ad 100g.
11. Decoderm Sa. in 100g Sa.: Flubrednyliden-2l-acetat 0,1g, Gentamycinsulfat 0,167g 5-chlor-8-hydroxychinolin 0,5g.
12. Desitin Sa. in 1g Sa.: Lebertran 130mg, Zinkoxid 130mg, Talcum, Adeps lanae, Vaseline
13. Dextromon Sa. in 30g Salbe (W/Ö) Emulsion, 9g Glucose-Monohydrat
14. Diachylon Sa. Emplastrum Lithargyri 2 Teile Vasilinum album 3 Teile
15. Dianabol Cr. in 100g: 0,5g Methandrostenolan, 0,1g Hexachlorophen in Ö/W-Emulsion
16. Ecomytrin Sa. in 1g: 5mg Amphomycin Ca, 3,3mg Neomycin B-Base, 10mg Hydrocortison in Ö/W Emulsion
17. Exhurid Sa. Blutegelwirkstoff-Lösung stand. auf 50g Antithrombin-E. bez. auf Hirudin in neutr. Salbengr.

18. Fucidine Sa. in lg: Fusidin-Na 20mg
19. Furacin Steusol 5-Nitro-2Furaldehydsemicarbazol
(Nitrofurazon)
20. Granugen Pa. in lg: 0,15g Granugenol, 0,2g Zink-
oxid, 0,3g Talcum
21. Granugenol biologisch überwachtcs Wundöl, Spez.
Gew. 9, Brechungsindex 1,5
22. Hirudal Pu. Mucopolysaccharidpolyschwefelsäure-
ester 10mg, Allantoin 30mg, Dekamethylen-bis-chlorid 10mg, Pudergr.
ad 100
23. Hirudid Sa. in 100g : Hirudin 0,005g Heparine-
Na-4500 I.E. Nicotinsäurebenzylester
0,1g
24. Hirudoid Sa. Mucopolysaccharidpolyschwefelsäure-
ester 300mg- entspr. 25000 I.E.
Emulsionssalben Grundlagen ad 100g
25. Iruxol Sa. Enzympräparat aus Clostridium hist.
mit 0,6 Clostridiopeptidase A,
0,01g Chloramphenicol
26. Lebertran Sa. Oleum jecoris Aselli, aus Leber
versch. Dorscharten-reich an Vit.
A u. D
27. Leucomycin Sa., Pu. Chloramphenicol
28. Locacorten Vio- 0,02% Flumentasol-pivalat, 3% 7 Jod-
form Sa., Cr. 5 Chlor 8-Hydroxzzchinolin
29. Madecassol Sa. gewonnen aus der Pflanze Centella
asiatica
30. Medicrome Cetylpyridiniumchlorid 100mg, Neo-
mycinhydrochlorid 625mg, Cremegrundl.
m. Getreidekeimöl ad 100g
31. Medicrucin, blau 1 Röhr.: Neomycinhydrochlorid 158mg,
gelb, rose Bacitracin 2700 E. (USP), Methylen-
blau 3mg
32. Mirfurlan Sa. in 100g: Epigranol 10g (mit Vit. A u.
D₃ angereicherter Lebertran) Harn-
stoff 1g, Zinkoxid 10g, Hamamelis-
extrakt 5g
33. Nebacetin Sa. Bacitracin 250E., Neomycinsulfat
5mg in 1g Sa.
34. Paraxin Sa. Chloramphenicol
35. Pellidol Diazethylaminoazotoluol
36. Placenta Serol Hormonpräparat aus Placentaextrakt
37. Polymixin B Antibiotikum aus Bac. polymyxa -
Wirkungsspektr.- gram.neg. Bakt.

38. Refobacin Pu. in lg Pu.: Gentamycinsulfat 1,25mg
Milchzucker steril ad lg
39. Sermaka N Sa. in lg: 0,5mg Fluorandvenolan u.
5mg Neomycinsulfat
40. Terracortril Spr. in 40g: 150mg Oxytetracyclin, 5mg
Polymixin-B-Sulfat, 50mg Hydrocort.
41. Terramycin Sa. Oxytetracyclinhydrochlorid
42. Ulcurilen Sa. in 100g: 5-Ureidohydantoin lg, 1,4-
Dimethyl-7-isopropylazulen 0,007g,
p-Chlor-m-Kresol 0,12g, Neomycinsul-
fat 0,5g, DL-a Tocopherolacetat
0,01g.
43. Unguentolan Sa. in 100g: 33g Dorschlebertran mit
1000 I.E. Vit. A u. 100 I.E. Vit.
D₃ je g stabilisiert durch Sauer-
stoffakzeptoren
44. Venoplant comp. Heparin 500 I.E., Extr. Hippocas-
tani lg, Hametum Extr. 25g, Salben-
gr. ad 100
45. Venostasin Sa. in lg Sa. Roskastanienextr. 42mg,
Vit. B₁ 1,4mg
46. Volonimat Cr.Sa. in lg: (antiboithikah.) 0,25g Tri-
amcinolon-acetonid, 3,8mg Neomycin-
sulfat, 0,25mg Gramycidin
47. Wiotax Pu. in lg: Kieselsäureh. Pudergrundl.
Tetracyclinhydrochlorid 70mg, de-
hydracetsaures Natrium 6mg, Hydroxy-
polyaetoxydodecan 90mg

III KLINIK DER UNVERTRÄGLICHKEITSERSCHEINUNGEN

EKZEMGENESE

Entsprechend der in der Gesamtmedizin feststellbaren zunehmenden Allergiehäufigkeit, nehmen auch die ekzematösen generalisierten Sensibilisierungen offenbar zu. Die überwiegende Mehrheit aller ekzematösen Generalisierungen nehmen ihren Ausgang von Dermatosen der unteren Extremitäten, wobei die Ulcera bei weitem im Vordergrund stehen.

Nach WESENER spielen zunächst die abwegigen Kreislaufverhältnisse eine entscheidende Rolle, auch werden körpereigene Zerfalls- bzw. Eiweißabbauprodukte, wie sie in chronisch ulcerösen Prozessen entstehen, in diesem Zusammenhang wirksam.

Als Focus für eine generalisierte Sensibilisierung ist das so häufig in der Ulcusumgebung auftretende Ekzem verantwortlich. Das Ekzem selbst kann unterschiedlicher Herkunft sein. So werden im Wesentlichen folgende Ekzeme diagnostiziert:

1. Das bakteriell bzw. mikrobiell entstandene Ekzem
2. Das mykotisch superinfizierte Ekzem
3. Ekzema paratraumatique
4. Stauungskatarrh (Dermopathia cyanotica Rost)
5. Exogen bedingte Kontaktekzeme infolge Sensibilisierung durch Medikamente.

In dieser Arbeit soll besonders auf exogen bedingte Kontaktekzeme infolge Sensibilisierung durch Lokaltherapeutica eingegangen werden. Wie bereits LAUBSTEIN festgestellt hat, ist dies häufiger, als allgemein angenommen wird, die Ursache der ekzematösen Veränderungen der Haut beim Ulcus cruris.

Durch die dauernde Benetzung der Geschwürsfläche und ihrer unmittelbaren Umgebung mit bakterienhaltigem Wundsekret, gemischt mit Salbenstoffen, kommt es allmählich zur Sensibilisierung der durch Stauung und Sklerosierung schon er-

heftig in ihrer Resistenz geschädigten Ulcusumgebung. Der Ausgangsherd für eine generalisierte Sensibilisierung ist demnach unterschiedlich zu beurteilen, dagegen beruht die generalisierte Sensibilisierung selbst auf fast ausschließlich allergischer Pathogenese (WESENER). Echte mikrobielle Streuinfektionen spielen eine untergeordnete Rolle.

Die Streuungen treten entsprechend dem von NIKOLOWSKI für das seborrhoische Ekzem angegebenen Modus in asymmetrischer Reihenfolge auf und beruhen dann meist auf mikrobiellen Neuinfektionen der Oberhaut. Beim Kontaktekzem erfolgt die Aussaat meist gleichzeitig und symmetrisch unter Bevorzugung gewisser Prädispositionsstellen (Oberschenkel, Genitalgegend, Hände, Ellenbeugen, Achselhöhlen, Gesicht und Hals).

Die Ekzematogene können auf haematogenem, lymphogenem oder nervalem Wege zur Sensibilisierung führen.

B PATHOGENESE DES KONTAKTEKZEMS

Nach allen Autoren ist eine Antigen-Antikörper-Reaktion anzunehmen, wobei jedoch der sichere Nachweis eines Antikörpers noch nicht erbracht werden konnte.

Die Definition der Kontaktallergie, wie sie von BANDMANN zur Diskussion gestellt wird, erscheint mir aus diesem Grunde am treffendsten:

"Kontaktallergie ist eine erworbene Fähigkeit der Haut, spezifisch auf einen niedermolekularen Stoff (Ekzematogen) ekzematös zu reagieren. Bei fast allen Ekzematogenen handelt es sich um kleinmolekulare Stoffe oder Ionen." Es wurde bewußt in obiger Definition auf den Begriff "Antigen" verzichtet und durch "Ekzematogen" ersetzt. Ekzematogene sind in der Lage, auf die Haut gebracht, oder systematisch der Haut zugeführt, bei Kontaktallergien Ekzeme auszulösen.

Nach älterer Vorstellung sind Ekzematogene Haptene, Substanzen (LANDSTEINER), mit welchen man auslösen, nicht aber sensibilisieren kann. Da jedoch nachgewiesen ist,

daß in einer Reihe von Fällen nicht das aufgebrachte Ekzematogen, sondern deren Metaboliten das Ekzemgeschehen auslösen, (Gruppenallergien) ist eine Gleichsetzung mit Halbantigenen (Haptenen) nicht mehr gerechtfertigt. Auch muß darauf hingewiesen werden, daß eine Kontaktsensibilisierung in der Regel nur über den epidermalen Sensibilisierungsweg möglich ist.

IV DIAGNOSTIK

A ALLGEMEINES

Das Ulcus cruris zeigt in vielen Fällen nur mäßige Heilungstendenz. Das Leiden kann sich über Jahrzehnte erstrecken und immer wieder rezidivieren. Daß solche Patienten durch ständige Behandlung mit den verschiedensten Therapeutica in Kontakt kommen, ist nicht zu vermeiden. Diese Tatsache erschwert im Falle einer Kontaktallergie die Ermittlung des auslösenden Agens.

Die Anamnese gibt nur in Einzelfällen Aufschluß über das schuldige Medikament. So, falls ein Patient angeben kann: "Nach Anwendung von Mittel X, kam es plötzlich zu Rötung, Schwellung und heftigem Juckreiz an verschiedenen Teilen des Körpers."

Hinweise dieser Art lassen zwar den Schluß zu, daß das bestimmte Präparat nicht vertragen wurde, doch ist es von größter Bedeutung, die eigentlich wirksam gewordene Substanz zu ermitteln, damit beim Wechsel des Medikamentes das schuldige Ekzematogen mit Sicherheit ausgeschaltet wird. Um herauszufinden, ob die Haut des Ulcuspatienten gegen einen Stoff durch Erwerb einer Kontaktallergie empfindlich geworden ist, und welcher Stoff für den Betroffenen eine solche spezifische Wirkung entwickelt hat, bedient man sich der sogenannten Epicutantestungen.

B DIE LÄPPCHENPROBE

Die Lappchenprobe ist seit über 60 Jahren in der Ekzempforschung ein unentbehrliches diagnostisches Hilfsmittel. Dabei wird experimentell ein Ekzem provoziert, d.h. der Vorgang reproduziert, der zum Kontaktekzem geführt hat. Die Auswahl der einzelnen Testsubstanzen erfolgt nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Man stützt sich auf allgemeine Erfahrungen und testet mit einer sogenannten Standardtestreihe, die in den verschiedenen Kliniken, je nach Einzugsgebiet, eine gewisse Unterschiedlichkeit aufweist.
 2. Getestet werden die aus der Vorgeschichte vermutbaren Kontaktallergene.
 3. Man kombiniert 1 und 2, da sie sich einzeln oft als unzureichend erweisen (BRAUN).
- Die Individuelle Testung, wie z.B. Testungen bei Verdacht auf iatrogen bedingte Sensibilisierung, beinhalten eigens für die Gruppe "Lokaltherapeutica" zusammengestellte Testsubstanzen.

C STANDARDTESTREIHE UND SPEZIELLE EPICUTANTESTE AN UNSERER HAUTKLINIK

Seit 1967 hat sich die Standardtestreihe der Dermatologischen Klinik der Philipps-Universität/Marburg in folgender Zusammensetzung bewährt:

<u>Testsubstanzen</u>	<u>Konzentrationen in ‰</u>
1. Kaliumdichromat (Kad)	0,5
2. Kobaltchlorid (KoCl)	2
3. Nickelsulfat (Nis)	5
4. p-Phenylendiamin (p-P)	1
5. p-Aminodiphenylamin (p-A)	1
6. Benzocain (Be)	5
7. Tetramethyldiuramdisulfid (Tms)	2
8. Mercaptobenzothiazol (Mbt)	1
9. Holzteere (Ho)	25
10. Perubalsam (P)	25
11. Neomycinsulfat (Ne)	20
12. Tinct. Benzoes (TB)	10
13. Lanolinalcoholderivate (L-Alc)	30
14. Formaldehyd (Fo)	2
15. Terpentin (Ter)	6
16. Steinkohlenteer (St)	5

<u>Testsubstanzen</u>	<u>Konzentrationen in %</u>
17. Hydrarg. bichlor. (Hy.bi)	0,1
18. Kolophonium (Kol)	20
19. Phenol (Ph)	0,5

Spezielle Epicutanteste bei Verdacht auf Kontaktsensibilisierung durch Lokaltherapeutica:

Salben

1. Nipagin 2% (Nig)
2. Nipasol 2% (Nis)
3. Fettsäuretriglyceride (F.T.)
4. Polyäthylenglycoll (Pog)
5. Eucerit (Eu)
6. Vas. Flav. (Vas.F.)
7. Eucerin anhydr. (Euc. an)
8. Adeps lanae (Ad.l.)
9. Alcoholes lanae (Alc.l.)
10. Ung. Lanette (Ung.l.)
11. Tinct. Benzoes 10% (T.B.)
12. Polyäthylenoxid (Pox)
13. Paraffin. subliqu. (Pa.s.)
14. Ol. olivarum (Ol.o.)

Ekzem-Block (in Vas. Flav.)

<u>Testsubstanzen</u>	<u>Konzentrationen in %</u>
1. Anaesthesin (An)	0,5
2. Menthol (M)	1
3. Perubalsam (P)	3
4. Extr. Hamamelis (Ex.H.)	5
5. Kampfer (K)	1
6. Kakaobutter (Ka)	
7. Streptomycin (Str)	1
8. Chloramphenicol (Chl)	1
9. Neomycin (Ne)	1
10. Tinc. Benzoes (T.B.)	10
11. Phenol (wässrig) (Ph)	0,5
12. Tct. Jodi (alkohol) (T.J.)	1

Allen meinen Auswertungen liegen diese Testblöcke zugrunde.

D TECHNISCHE DURCHFÜHRUNG DER EPICUTANTESTS

Etwa 1cm² große quadratische Leinenläppchen dienen zur Aufnahme des Testmaterials. Dabei handelt es sich meistens um Flüssigkeiten (1-2 Tropfen) oder Salben (etwa linsengroße Menge). Sind, wie meistens, mehrere Substanzen zu testen, so werden die Läppchen reihenartig, am besten immer 5 untereinander, aufgelegt und das ganze mit einem längsverlaufenden Heftpflasterstreifen befestigt. Weiß der Kranke um seine Heftpflasterempfindlichkeit, so besteht die Möglichkeit, auf ein Klebematerial auf Vliesstoffbasis (z.B. Leukovlies, Micropore) auszuweichen oder fertige Testpflaster (Curatest) oder Leucosilk-Testpflaster zu benutzen.

Die Testung erfolgt am besten in der Mitte der gesunden Rückenhaut, evtl. auch an der Außenseite der Oberarme. Andere Körperregionen sind weniger empfindlich.

E BEWERTUNG DER TESTERGEBNISSE

Die Ablesung der Testreaktionen erfolgt erstmalig nach 24 Stunden und wird noch mindestens zwei-bis dreimal nach je 24 Stunden wiederholt.

Es ist allgemein üblich, die Bewertung in folgender Weise durchzuführen:

00	= keine Reaktion
(+)	= fragliche Reaktion
+	= schwach positiv (deutliches Erythem)
++	= positiv (Erythem, Infiltrat, Knötchenbildung)
+++	= stark positiv (Erythem, Infiltrat, Bläschenbildung, Erosion)
++++	= Blasenbildung, Erosion, über den Testbezirk hinausgehende Reaktion
toxisch	= erythematokrystös, nekrotisch, Blasen auf Erythem

Die Reaktionen, die bei Beachtung aller obigen Kriterien auftreten können, sind folgende:

Testsubstanzen können die Haut toxisch oder bei vorhandener Disposition allergisch reizen.

Toxische Substanzen wie z.B. Säuren und Laugen, in entsprechender Konzentration werden die Haut schädigen, dagegen kommt es zu einer positiven Reaktion bei sonst nicht irritierenden Stoffen nur bei individueller stoffspezifischer Empfindlichkeit der Haut (z.B. Benzocain).

Die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zwischen toxischer und kontaktallergischer Testreaktion sind:

toxische Reaktion

1. Reaktionsstärke ist abhängig von der Menge, Konzentration, chem. Charakter, Einwirkungs-
dauer der Testsubstanz.
2. Erscheinungen sind auf Auflageort begrenzt.
3. Erscheinungen am stärksten nach 24 Stunden.

allergische Reaktion

1. Reaktionsstärke unabhängig von der allergenen Substanz, abhängig vom Sensibilisierungsgrad des Pat.
2. Erscheinungen auch fern vom Auflageort.
3. Verstärkung der Erscheinung noch nach Abnahme des Testpflasters.
4. Effloreszenzen unscharf begrenzt.
5. Aufflammen alter Herde typisch.

Makroskopische Testmorphie

toxische Reaktion

1. Erythematös
2. Erythemakrustös
3. Blase und Erythem
4. Nekrotisch

allergische Reaktion

1. Erythematös
2. Papulovesikulös
3. Vesikulös
4. Blase von Vesikeln oder Papulovesikeln umgeben

V SPEZIELLE UNTERSUCHUNGEN

A AUSWERTUNG ANAMNESTISCHER DATEN

Es gilt im Rahmen dieser Arbeit herauszufinden, in wie weit Ulcus cruris Patienten Kontaktekzem gefährdet sind und durch welche Substanzen eine Sensibilisierung verursacht wird.

Die statistischen Erhebungen erstrecken sich auf die in den Jahren 1953-1972 in der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg stationär behandelten Ulcus cruris Patienten. Verständlicherweise handelt es sich bei den stationären Fällen um Kranke mit "therapieresistenten", also schon lange Zeit behandelten Ulcerationen.

Wir fanden chronische Ekzeme mit nachfolgenden Streureaktionen bei einem Drittel aller stationären Ulcusträger. Das waren 299 Patienten, die sich aus 221 Frauen und 78 Männern zusammensetzten.

Es interessierte zunächst einmal, in welchem Lebensalter erstmalig Beinulcerationen aufgetreten sind.

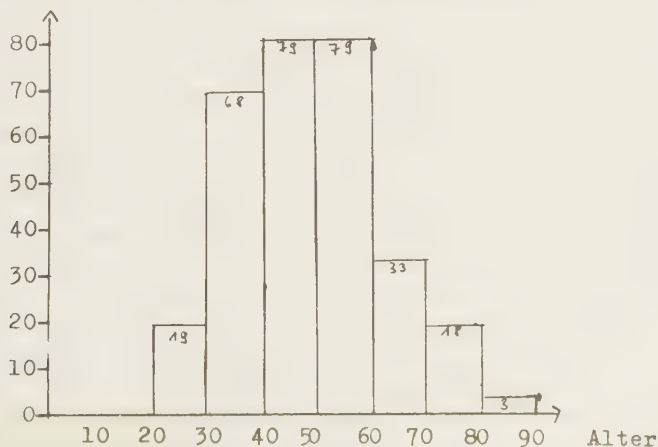
Aufschluß hierüber gibt Tabelle 1

Altersverteilung von 299 Ulcus-cruris Patienten mit Sensibilisierungserscheinungen

a) zu Beginn des Leidens

Tabelle 1

Patienten



Hier wird weiter ersichtlich: Das Durchschnittsalter zu Beginn des Leidens liegt bei 45,8 Jahren, für Frauen und Männer gleich.

Tabelle 2

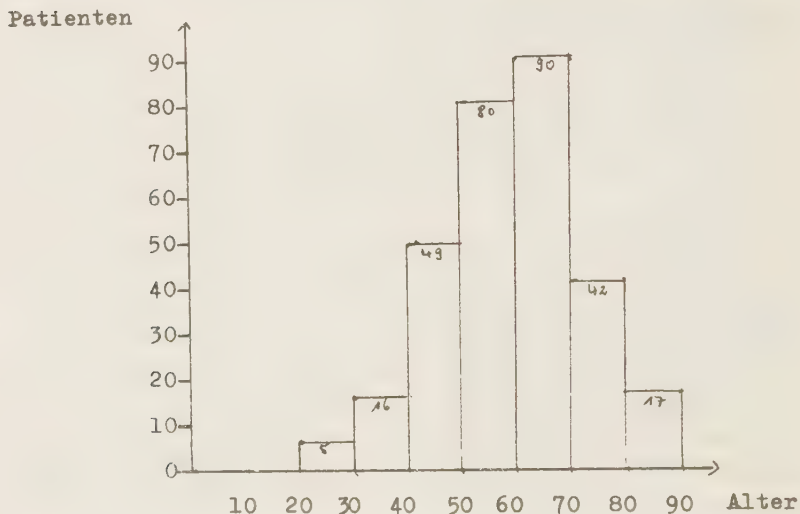


Tabelle 2 zeigt die Altersverteilung der gleichen Patienten bei der letzten stationären Behandlung. Jetzt liegt das Durchschnittsalter bei 58,7 Jahren (für Frauen und Männer gleich). Es bedeutet, daß das Patientenkollektiv mit nachgewiesener Sensibilisierung mit einer durchschnittlich 13 jährigen Ulcusanamnese erheblich längere Krankheitsdauer aufweisen, als die nicht sensibilisierten. Für diese Gruppe ermittelte LAUBSTEIN eine durchschnittliche Dauer des Leidens von 7,9 Jahren.

Daraus kann geschlossen werden, daß um so eher mit einer medikamentösen Sensibilisierung gerechnet werden muß, je länger es mit verschiedenen Externa behandelt wurde.

Weiterhin haben wir festgestellt, daß bei den Ulcera 148 am linken, 89 am rechten und 62 beiderseits auftraten. Geschlechtsverteilung und prozentuelle Angaben siehe Tabelle 3.

Tabelle 3 - Lokalisationsverteilung des Ulcus cruris bei 299 Fällen .

Männer 78			Frauen 221		
li.Bein	re.Bein	bd.Beine	li.Bein	re.Bein	bd.Beine
36	23	19	112	66	43
46,15%	29,48%	24,36%	50,67%	29,8%	19,4%

Von den verschiedenen ursächlichen Faktoren ist anamnestisch immer wieder die "Venentzündung hervorzuheben.

Bei jungen Patientinnen wurde in vielen Fällen die Thrombose post partum als der Ulcusbildung vorausgegangenes Ereignis angegeben.

Auffallend war, daß in 14% aller Fälle die Verödungstherapie und Varizenoperation in der Anamnese zu finden waren. v. ZEZSCHWITZ, der ähnliche Erfahrungen bei seinen Patienten gemacht hat, glaubt, daß der bei richtiger Indikationsstellung zunächst günstige Erfolg in späteren Lebensjahren durch einsetzende arteriosklerotische Durchblutungsstörung wieder verlorenght.

Bei 11 Patienten war vor oder während der Ulcusanamnese eine Furunkulose aufgetreten, wobei 8 Männer und 3 Frauen betroffen waren.

9 Patienten (8 Frauen, 1 Mann) gaben an, daß sie bereits ein Erysipel am Ulcusbein hatten.

In 12 Fällen war ein Diabetes mellitus bekannt.

Bei 124 Ulcuspatienten mit Sensibilisierungserscheinungen liegen die Anfänge von Ekzematisierungen nach 1-5 jähriger Behandlungsdauer. Ein weiterer Gipfel zeichnet sich nach 6-10 jähriger Ulcusanamnese ab. 26% Ekzematiker hatten sogar mehr als 10 (11-45) Jahre Ulcustherapie ohne wissentliche Sensibilisierungserscheinungen "überstanden". Lediglich in 15% der Fälle wurde vor Ablauf eines Jahres über Ekzemschübe geklagt.

Verständlicherweise bedeutet eine 40 jährige Ulcusanamnese, daß das Geschwür während dieses Zeitraumes einem dauernden Wechsel zwischen Heilung und Rezidiv unterworfen war.

Tabelle 4 - " die Ulcushaut als Prüffeld ihrer Kontakt-ekzematösen Potenz "

Zeiträume	während Behandl	nach Wochen	1-5 Monate	6-11 Monate	1-5 Jahre	6-10 Jahre
Fälle	7	22	13	3	124	51
Prozent	15				41,4	17

Zeiträume	11-15 Jahre	16-20 Jahre	21-30 Jahre	31-40 Jahre	40-45 Jahre
Fälle	33	22	15	7	2
Prozent	26,4				

Von 299 erfaßten Ulcus cruris Patienten mit Streureaktionen fanden sich 130 Fälle mit Rezidiv. Die genaue Rezidivrate ist aus Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5

Anzahl d. Rezidive	1	2	3	4	5	n	davon Schub w. Behandlung
Fälle	86	25	9	1	1	8	13

Die Rezidivrate liegt mit 43,5% außerordentlich hoch.

Tabelle 6

Sensibilisierungsquote bei 91 Ekzempatienten mit Ulcus cruris (1967-1972)

Anz.d.Sen. Noxen	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	13	neg	n.d.	Spez
einmalige Streur.	14	7	8	6	7	2	1	2	1	2		1	4	1
Rezidivpatienten	4	7	3	3	3	3				1	2	3	4	2
Insgesamt	18	14	11	9	10	5	1	2	1	3	2	4	8	3

n.d. = nicht durchgeführt

Spez = Spezialität

Erläuterung:

Zur Ermittlung der Sensibilisierungsquote konnten lediglich die von 1967-1972 stationär behandelten Patienten herangezogen werden, da in den Jahren zuvor bei Verdacht auf Kontaktsensibilisierung durch Lokaltherapeutica meist nur das verdächtige Medikament getestet wurde.

Bei Hautkranken, die längere Zeit mit verschiedenen Externa behandelt wurden, werden wie auch hier allergische Kontaktreaktionen gegen eine Vielzahl der getesteten Ekzematogene gefunden. Man muß sich jedoch davor hüten, die Reaktion als Ausdruck einer polyvalenten Sensibilisierung zu werten. Kopplungs- und Gruppenallergien täuschen oft eine nicht vorhandene Polyvalenz vor.

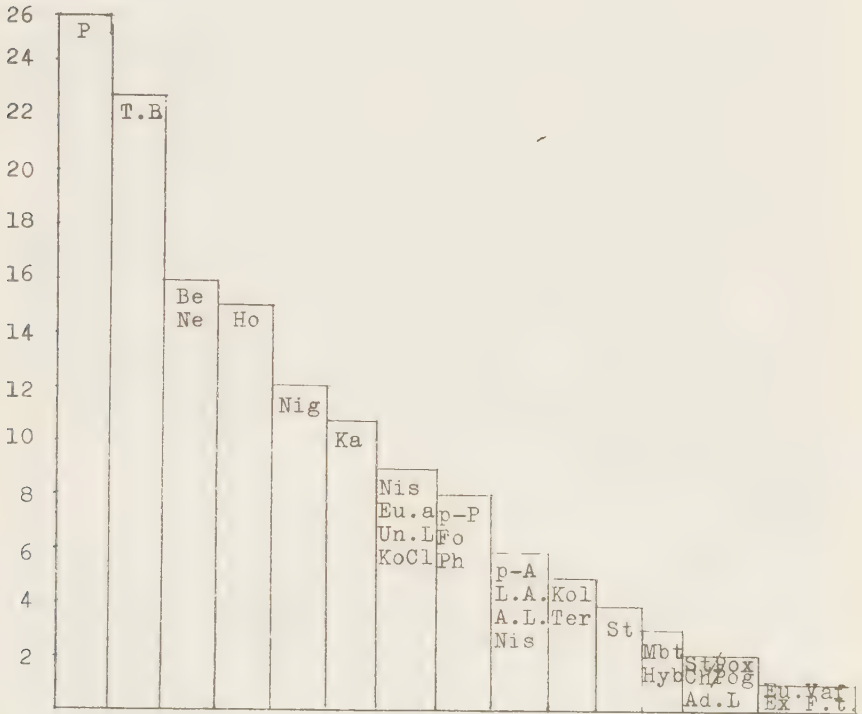
SPIER prägte für genannte Erscheinung den Begriff der pseudopolyvalenten Gruppenvalenz.

Meine Aussagen sind im Hinblick auf bestehende Verwandtschaftsreaktionen zu beurteilen.

B HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER SCHADSTOFFE BEI 237 POSITIVEN
TESTREAKTIONEN VON 80 TESTPERSONEN (1967-1972)
AUFSCHLÜSSELUNG VON ALLERGENKOMBINATIONEN
BESPRECHUNG DER EINZELNEN EKZEMATOGENE

Tabelle 7

Fälle



Erläuterungen zu Tabelle 7

Es muß an dieser Stelle auf die einzelnen Sensibilisierungsnoxe n näher eingegangen werden.

Perubalsam erwies sich mit 26 von 80 positiven Testreaktionen (32,5%) als das stärkste Ekzematogen.

Balsamum peruvianum wird aus der Rinde eines in den Bergwäldern der eines Costa de Balsamo genannten Küstenstriches der Republik San Salvador vorkommenden Baumes "Myroxylon balsamum Harms. rar. Pereirae" gewonnen.

Als Naturprodukt besitzt der Perubalsam keine konstante Zusammensetzung. Zu 55-65% ist Cinnamein, ein Gemisch aus etwa 38% Zimtsäurebenzylester enthalten. Die übrigen Anteile fallen auf etwa 10-20% verschiedene Harze, die aus Zimtsäureester und Benzoessäureester des Perirestinotannol, eines Harzalkohols, bestehen.

Wegen seiner antiparasitären-antiseptischen Wirkung wurde Perubalsam früher häufig als Krätzemittel verwendet. Trotz seiner bekannten sensibilisierenden Eigenschaften hat Perubalsam auch heute noch als granulationsförderndes Mittel einen festen Platz in der Lokalbehandlung des Ulcus cruris. Beliebt und häufig angewandt ist die von BILROTH erstmals angegebene Salbe. Sie enthält:

Argentum nitricum 1,0

Balsamum peruvianum 10,0

Lanolin ad 100

In der Literatur wurden bereits umfangreiche Testergebnisse mit Perubalsam besprochen. So fand ENGELHARDT 1935, daß etwa 10% aller chronisch mit Salben behandelten Patienten eine Überempfindlichkeit gegen Perubalsam aufwiesen, wohingegen nur 2% nicht behandelte, hautgesunde Probanden eine gleichartige Sensibilisation zeigten.

Bei seinen Patienten ergab sich eine monovalente Perubalsamempfindlichkeit.

ZETTSCHWITZ, v, beobachtete eine gleichzeitige Terpentine mpfindlichkeit bei einem großen Anteil seiner Patienten. Er hält Zimtsäure bzw. Zimtsäurebenzylester für das eigentlich wirksame Ekzematogen.

SCHREUS hingegen hat auf die Gefahr einer Antigenwirkung der Benzoesäure als Inhaltsstoff hingewiesen.

Unsere Beobachtungen decken sich mit den Erfahrungen von SCHREUS. Wir fanden in 10 Fällen (12,5%) Allergenkombinationen von Perubalsam mit Tinct. Benzoës. Eine gleichzeitige Perubalsam-Terpentinempfindlichkeit lag nur in einem Fall vor.

Tabelle 8 gibt eine Aufschlüsselung der 26 Perubalsam positiven Patienten mit weiteren positiven Reaktionen gegen Standardteststoffe.

Neben Tict, Benzoës, folgen Holzteere, Benzocain, p-Phenylendiamin und Nipaester als häufigste Allergenkombinationen mit Perubalsam.

Der sehr hohe Prozentsatz von 32,5% Perubalsamempfindlichkeit-Patienten versteht sich aus der Tatsache, daß ausschließlich Testergebnisse von Ekzempatienten zur Auswertung gelangten.

Tabelle 8

Aufschlüsselung der 26 Perubalsam positiven Testpersonen

Weit. Fälle Allergenkombinationen mit Perubalsam
Reak.

0	1						
1	5	Be	Be	Ho	Mar	Nig	
2	6	Ph Ter	Be p-P	Ho p-A	Kad L Alc	Mbt p-A	Be TB
3	4	Hy bi Kol p-P	Fo TB UngL	Kad KoCl TB	Ph St TB		
4	4	Ad 1 BE Hy bi p-P	Be Nig Nis TB	Fo Ho Kol Ne	Alc L Ho L Alc Ph		
5	2	Ho Kad Kol p-P TB	Ho Ph Pog p-P TB				
7	1	KoCl Mbt Nig Nis St Tms Ung 1					
10	2	Be/Ho Nc/Fo TB/Nig Nis Alc 1 Euc an Ung 1	KoCl Kad Ho/TB Fo/Ph Nig/Nis NiS Pox				
12	1	Be/Ho TB/Ph p-P Mbt p-A Kol Ad 1 Alc 1 Euc an Ung 1					

Wenig verwunderlich ist die Anzahl von 23 positiven Reaktionen auf Tinc, Benzoës. (28%)

Benzoësäure, als Ausgangsstoff zur Darstellung wichtiger Lokalanaesthetica, ist als Antisepticum und Konservierungsmittel unentbehrlich.

Formel: C_6H_5COOH

Besonders auffallend hingegen ist die hohe Sensibilisierungsquote gegen Benzocain mit 20%. Es unterstreicht die bereits bekannte Rolle des Benzocains als starkes Allergen. Das Problem der Anaesthesinallergie beschäftigt den Dermatologen schon seit der Entdeckung dieses Anaestheticums im Jahre 1890 durch RISERT. Mit der chemischen und Pharmakologischen Verwandtschaft der Gruppe der Anaesthetica der Paraaminobenzoester-Reihe, der außer Novocain, Pantocain, Marfanil u.a. auch Benzocain angehört, hängt auch ihre gemeinsame Neigung zu Sensibilisierungen zusammen.

(FLECK) Diese enthalten den gleichen Allergenkern.

(NH_2-R)

Aus dem Beitrag von BANDMANN "Die medikamentöse Kontaktallergie und der Begriff Gruppenallergie", kann entnommen werden, daß nicht bekannt ist, ob sich aus allen Gruppen-ekzematogenen metabolisch ein einziges Allergen entwickelt, oder ob der Organismus nicht in der Lage ist, zwischen chemisch verwandten Stoffen zu unterscheiden. Wenn allerdings erst einmal eine Sensibilisierung gegen eines der Ekzematogene eingetreten ist, das eine Gruppenallergie präparieren kann, ist es wichtig, daß der behandelnde Arzt Substanzen, die zur gleichen Gruppe gehören, als Therapeutica meidet.

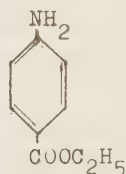
Allergenkombinationen Gruppenverwandter Stoffe

Zu der Gruppe der sogenannten "Parastoffe" zählen:

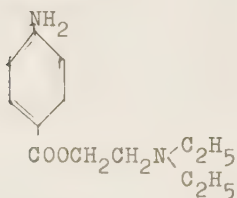
1. Anilin



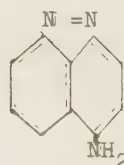
2. Aneesthesin



3. Novocain



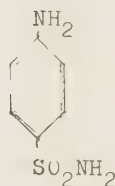
4. Aminoazobenzol
(Mutters.d.Pellidol)



5. Marfanil



6. Prontalbin



7. Ursol = p-Phenylendiamin



Da nicht alle Parastoffe in der Standardtestreihe enthalten sind, kann hier nur von Fällen berichtet werden, in welchen gruppenähnliche Substanzen interessehalber mitgetestet wurden. Tabelle 9 zeigt die am häufigsten vorkommenden Kombinationen innerhalb dieser Gruppe.

Tabelle 9

Anaesthesin-Anilin	2mal
Anaesthesin - p-Aminodiphenylamin	1mal
Anaesthesin - Chloramphenicol	2mal
Anaesthesin - Ursol	2mal
Anaesthesin - Novocain	1mal
Anaesthesin - Pellidol	1mal
Anaesthesin - Marfanil - Prontalbin	2mal
Anaesthesin - Anilin - Novocain	2mal
Anaesthesin - Anilin- Novocain- Chloramphen.	1mal
Anaesthesin - Ursol - p-Aminodiphenylamin	1mal
Anaesthesin - Parabene	2mal
Anilin - Pellidol	1mal
Anilin - Anetol - Novocain - Marfanil - Prontalb.	1mal
Marfanil - Prontalbin	3mal

Neomycin mit 16 positiven Testreaktionen liegt mit 20%iger Sensibilisierungsquote wie Benzocain an dritter Stelle. Die Angaben beziehen sich auf Testergebnisse mit Neomycin-sulfat 20%, und Neomycin 1% in Vas. flav. Dieses Resultat ist um so erataunlicher, als noch am Anfang der 60iger Jahre in Deutschland wenig über Neomycinallergien bekannt war. Das Neomycin gilt auch heute noch aufgrund seines breiten Wirkungsspektrums und der Tatsache, daß es relativ wenig intern verwendet wird, als ideales "Hautantibioticum". Die breite Anwendung hat indessen, wie zu erwarten, zu einer erheblichen Steigerung der Sensibilisierungen geführt. HIEMISCH und LANDES (1967) führen den Umstand, daß über Neomycinallergien lange nichts bekannt war, darauf zurück, daß die Corticoidanteile der kombinierten Salben die Sensibilisierung häufig lange Zeit nicht sichtbar werden läßt. Ein weiterer entscheidender Punkt, der zur Verknennung von Neomycinallergien beiträgt, besteht darin, daß im Epicutantest positive Reaktionen in der Regel erst nach 48 bzw. 72 Stunden auftreten. Ein Versäumnis, die Teste lange genug zu beobachten, scheint damit häufig Grund zu sein, daß eine Unverträglichkeit übersehen wird.

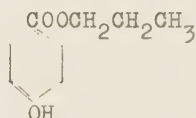
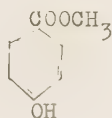
Über solche Besonderheiten bei der Aufklärung von Neomycinallergien wurde bereits 1964 von EBSTEIN hingewiesen. Aus einer Veröffentlichung von MATNER 1969 geht hervor, daß Neomycin an der Universitäts-Hautklinik in Frankfurt/Main unter den Kontakt-Sensibilisierung erzeugenden Substanzen zu dieser Zeit nach Ursol, Anaesthesin und Marfanil an 4. Stelle stand. Er fand bei mehr als 2/3 seiner 145 Neomycin positiven Patienten eine Kombination mit Kontakt-Überempfindlichkeiten gegen andere Teststoffe, wobei der große Anteil an "Parastoffen" Aufmerksamkeit verdient! (85 Patienten)

Resultate eigener Untersuchungen siehe Tabelle 10.

Neben den bereits aufgeführten Wirkstoffen kommen die in Fertigpräparaten enthaltenen Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsmittel und darüber hinaus die Salbengrundlagen selbst als Ekzematogene in Frage. (SCHNEIDER, FISCHER) Da diese Substanzen von pharmazeutischen Firmen häufig nicht genau deklariert werden, (SCHWARZFISCHER) ist es unumgänglich, alle üblichen Salbenbestandteile routinemäßig mitzutesten. Die im Handel befindlichen p-Hydroxybenzoesäuremethylester (Nipagin) und p-Hydroxybenzoesäuren-propylester (Nipasol) werden vielfach als Konservierungsmittel angewandt. Eine einfache Methode zum Nachweis von Nipaestern in Fertigpräparaten stellt die Niquel'sche Reaktion dar. (Näheres siehe DORN)

Auf die Möglichkeit einer Sensibilisierung durch Nipaester wurde u.a. von EICHHOLTZ, SCHULTHEISS und DORN hingewiesen. Die Oxiben-Kontaktallergien sind deshalb besonders unangenehm, weil sie nach Erfahrungen von BANDMANN eine breitere Gruppenallergie zu den genannten "Paragruppen" bedingen können.

Formeln:



In unseren Testreihen wird Nipagin und Nipasol in 2%iger Konzentration appliziert.

Bei insgesamt 80 positiven Patienten, zeigten 12 Personen eine Überempfindlichkeit gegen Nipagin, von diesen 12 Patienten reagierten 9 gleichzeitig auf Nipasol.

In 6 Fällen kombinierte sie sich mit einem Allergen der Paragruppe, meist mit Anaesthesin oder Ursol.

Salbengrundlagen

Kontaktallergien gegen Salbengrundlagen sind durchaus keine Raritäten. Sie werden in jüngster Zeit deshalb häufiger diagnostiziert, weil man mit den gereinigten und konzentrierten Lanolinalkoholen leichter Kontaktreaktionen auslösen kann, als mit dem ursprünglichen Wollfett.

Der Begriff "Lanolin" wurde 1885 von LIEBREICH geprägt. Er bezeichnet die Eigenschaft des Cholesterinfettes der Schafwolle, Wasser über 100pCT aufnehmen zu können als Lanolisierung.

Chemisches :

Lanolin besteht aus einem Gemisch von Estern, das durch alkalische Hydrolyse in seine Alkohol- und Säurekomponente gespalten werden kann. (CRONIN) Nach Extraktion der übelriechenden Fraktion resultiert das Lanolinum anhydricum-Adeps lanae. Die Verwendungsfähigkeit dieser Substanz als Salbengrundlage liegt in ihrem großen Wasserbindevermögen, wobei eine dauerhafte Emulsion entsteht. Handelsübliches Lanolin enthält 60-70% Wasser, ferner Paraffinum liquidum und Olivenöl. Beim Erhitzen dieses Gemenges wird es wieder in seine Bestandteile gespalten.

Aus cholesterinhaltigen Wollfettalkoholen entsteht Eucerit. Auch diese Substanz zeichnet sich durch starke Hydrophilie aus und wird deshalb gern als Emulgator in Salben verwendet. Zusammen mit Vaseline liegt das bekannte "Eucerin anhydricum" vor, in dem Eucerit 5-6-9g% enthalten ist. 50 Teile Eucerin anhydricum plus 50 Teile Wasser stellen Eucerin dar. (Im Wesentlichen bei REICHENBERGER entnommen)

Bei PETER, SCHRÖPL und FRANZWA findet sich eine Übersichtstabelle von Veröffentlichungen aus den Jahren 1922-1968, die sich mit dem Problem der Kontaktallergie durch Wollwachsalkohole befassen. Die Autoren reichen von MARCUS, der als erster über Kontaktekzeme nach Anwendung von Nivea-Creme berichtete, über BANDMANN, REICHENBERGER (1957) u.A. bis de BEUKELAAR (1968).

Autoren, die sich mit der Lanolin bzw. Eucerinallergie beschäftigt haben, suchten das Ekzemato-gen genauer zu definieren.

Nach SCHWARZFELD liegen die Hauptursachen in der Instabilität der Cholesterinbindungen, in Umsetzungsvorgängen und nicht zuletzt an den verschiedenartigen Herstellungsverfahren. Durch Oxidation sollen Substanzen entstehen, welche die allergische Reaktion auslösen.

REICHENBERGER schließt sich dieser Theorie an. Sie fand bei einem Drittel der getesteten Patienten eine Eucerinallergie, wobei darauf hingewiesen wird, daß älteres Eucerin anhydricum im Gegensatz zu frisch zubereiteten Testsalben heftigere Reaktionen auslösten.

SCHIEFERSTEIN und FISCHER führten die Ursache der Empfindlichkeitsreaktionen ebenfalls auf die Wirkung der Cholesterinwollwachsalkohole zurück.

Die allgemeine Vermutung also, daß das Allergen in den gemischten Lanolinalkoholen zu finden sei, veranlasste u.a. PETER, SCHROPL und FRANZWA, die für die allergene Wirkung verantwortliche Substanz mittels physiochemischer Methoden (Dünnschichtchromatographie, Gaschromatographie, Infrarotspektrometrie) zu identifizieren.

Ausgangsmaterial für ihre Untersuchungen war Adeps lanae. Sie fanden heraus, daß es sich bei der ekzematogenen Substanz primär um eine Gruppe von geradkettigen aliphatischen Fettalkoholen mit unterschiedlicher ekzematogener Potenz handelt, deren C-Zahl im untersuchten Bereich von C₁₂-C₂₆ reicht. Die durchgeführten Tests mit Cholesterinderivaten verliefen dagegen ausnahmslos negativ.

Tabelle 11

Aufschlüsselung der 34 positiven Testreaktionen auf Salben-
grundlagen bei 17 Patienten

Fälle	Euc.an.	Ung.l.	L.Alc.	Alc.L.	Ad.L.	Eu
1	+	+		+		
2			+	+		
3	+					
4	+		+			
5	+	+	+			
6	+		+	+		+
7	+	+				
8		+				
9	+	+		+		
10		+				
11		+				
12						+
13			+			
14	+	+	+			
15				+		
16					+	
17	+	+		+	+	
Insgesamt:	9	9	6	6	2	2 = 34

Von 237 positiven Testreaktionen fallen damit allein 34 auf eine der Salbengrundlagen, das bedeutet, daß der Anteil an Unverträglichkeitserscheinungen mit etwa 14% auf solche Substanzen zurückzuführen ist.

Die Zahlen sind jedoch nicht ganz eindeutig, da diese 17 Patienten auch auf weitere Teststoffe reagierten.

Bemerkenswert scheint mir, daß in 6 Fällen eine gleichzeitige Reaktion auf Nipaester zu verzeichnen war.

Nicht in Tabelle 11 aufgeführt sind die synthetischen Grundstoffe.

Die Polyglykole sind infolge ihres hydrophilen Charakters gute Salbengrundlagen. Es handelt sich um vollsynthetische Stoffe, Polymerisationsprodukte des Äthylenoxids.

Polyaethylenglycol Ointment besteht aus einer Mischung gleicher Teile Polyaethylenglycol flüssig mit dem Mol.Gew. 400 und Polyaethylenglycol fest mit dem Mol.Gew. 4000.

Bei unseren Testungen fanden wir 2 positive Reaktionen auf Polyaethylenglycol und 2 positive Reaktionen auf Polyäthylenoxid. In wie weit jedoch diese Stoffe überhaupt als Grundlagen benutzt werden ist nicht klar, zumal Fertigpräparate oft genaue Angaben vermissen lassen.

SCHMIDT, LA BAUME, LIETZ nehmen an, daß gerade weil gelegentlich Reizungen beobachtet wurden, eine breite Anwendung der Polyglycole in der Dermatotherapie noch nicht stattgefunden hat.

Bei den nachfolgenden drei Fällen bestand eine ausgesprochene Polyvalenz. Man hätte in solchen Fällen bereits früher Epicutantestungen durchführen sollen.

Fall 1

Rhein, A geb. 3.12.05

1958 Thrombose re. Bein

Nach Penicillinbehandlung Furunkulose gesamter Körper

1966 Nachbehandlung mit Locacorten-Vioform-Paste, Pellidol, Ariven

Bullöses Exanthem Schulter und Gesicht

Seit

Dez Ulcus cruris

1959

1971 Akutes vesiculo-bullöses Kontaktekzem re.U-Schenkel bei polyvalenter Kontaktallergie auf:

1. Benzocain, p-Phenylendiamin, p-Aminodiphenylamin

2. Mercaptobenzothiazol

3. Holzteere

4. Perubalsam

5. T.B.

6. Kolophonium

7. Nipagin

8. Eucerin anhy., Adeps lanae, Alcoholes lanae, Ung. lanette

Fall 2

Schnurbusch, J. geb: 9.1.1895

Seit

1956 Ulcus cruris li. Bein

1964 Unterschenkelekzem mit Streuung auf gesamtes Integument - CVI

vermutliches Allergen: Neomycin

1966 Unterschenkelekzem mit Streuung bei Neomycinallergie Überempfindlichkeitsreaktion auf Sermaka-N und Leukomycin-Sa.

1970 Ulcus cruris re. Bein

Während Behandlung mit Medicrucin Pu. erneut
Streuung gesamter Körper. Leucase Sa. nicht
vertragen.

Epicutantest:

1. Neomycin, Framycetin, Polymyxin, Tryotricin,
Leucomycin
2. Kadi.
3. Qu.
4. Phenol
5. p-Phenylendiamin
6. Holzteere
7. Nipaester
8. Eucerin anhyd., Lanol.alk. Deriv.

Fall 3

Rabe, K geb.: 20.1.1902

1928 u. Thrombophlebitis bd. U.Sch.
1931

1938 Ulcus cruris li. Bein rez.

1968 Vergrößerung des Ulcus, Rötung, Juckreiz li.U.Sch.
Während Behandlung Juckreiz, Rötung, Bläschen in
Gesicht und auf dem Rücken

Epicutantest:

1. Benzocain
2. Holzteere
3. Neomycin
4. Perubalsam
5. Formaldehyd
6. Nipaester
7. T.B.
8. Eucerin an., Ung. lanette, Alkolanae
9. Hirudoid-Sa, Thrombophob-Sa

In drei weiteren Fällen von Salbengrundlagenunverträglich-
keiten bestanden zusätzlich Reaktionen auf Thrombophob-Sa.
und zweimal auf Hirudoid-Sa.

Tabelle 12

Häufigste Allergenkombinationen

Benzocain	-	Tct. Benzoës	5 mal
		Perubalsam	8 mal
		Anilin	4 mal
		Novocain	5 mal
Perubalsam	-	Tct. Benzoës	10 mal
		Holzteere	9 mal
		p-Phenyldia.	6 mal
		Nipagin	6 mal
		Ung.lan.	4 mal
Neomycin	-	Tct.Benz.	6 mal
		Holzteere	5 mal
		Formaldehyd	4 mal
		Eucer. anhy.	3 mal
Eucerin an- hydr.	-	Ung. lanette	6 mal
		Alcoh. lanæ	3 mal
		Lanol.Alk.Der.	3 mal

Bei einem Großteil der Patienten wurden neben der Standardtestreihe verdächtige Spezialitäten oder das Medikament und seine Hauptbestandteile mitgetestet.

Die Ergebnisse sollen jetzt gesondert aufgeführt werden.

Positive Testungen von Spezialitäten und Substanzen, die nicht in der Standardtestreihe enthalten sind.

(1967-1972)

1. Anilin	3mal	27. Millicorten Vio.	1mal
2. Butazolidin Sa.	1mal	28. Mirfurlan Sa.	1mal
3. Bacitracin	1mal	29. Nebacetin Sa.	1mal
4. Chlortetracyclin	1mal	30. NAOH	4mal
5. Chromsäure	1mal	31. Novocain	3mal
6. Billroth Sa.	1mal	32. Opinogel	1mal
7. Ecomytrin Sa.	2mal	33. Oxytetracyclin	2mal
8. Ephithen sol.	1mal	34. Perivar Sa.	1mal
9. Framycetin	1mal	35. Polymixin	3mal
10. Furacin Streusol	2mal	36. Procain	1mal
11. Formalin	2mal	37. Pruriderm-Ultra	1mal
12. Hepathrombin	1mal	38. Penicillin Pu.	2mal
13. Hirudoid Sa.	8mal	39. Pasta exsiccans	1mal
14. Heizöl	1mal	40. Paraxin Sa.	2mal
15. Jecor Amid Sa.	1mal	41. Quecksilber	1mal
16. Kamillenseife	1mal	42. Sodalösung	3mal
17. Kanamyson Sa.	1mal	43. Sublimat	2mal
18. Kobaltsulfat	1mal	44. Sermaka N	1mal
19. KOH	7mal	45. Streptomycin	1mal
20. Latschenkieferöl	1mal	46. Tonoflat	1mal
21. Lucrusan Sa.	1mal	47. Thrombimed Sa.	1mal
22. Leucase Sa.	2mal	48. Tyrotricin	2mal
23. Leucomycin Sa.	1mal	49. Thrombophob Sa.	4mal
24. Locacorten-Viof.	1mal	50. Vioform Sa.	2mal
25. Medicreme	1mal	51. Ulcurilen	1mal
26. MP-Pu	1mal	52. Venostasin	1mal

In den Jahren 1954-1967 fand sich in den Krankenblättern von Ulcus-Patienten mit Begleiteczem meist die Diagnose: "Bakterielles Ekzem", gegebenenfalls mit Streuung. Die Möglichkeit eines medikamentösen Kontaktekzems wurde nur in Einzelfällen in Betracht gezogen. Dementsprechend selten wurden Epicutantestungen durchgeführt. Bei 219 Patienten wurde ein "Begleiteczem" diagnostiziert, jedoch lediglich in 44 Fällen ein Test durchgeführt, der sich in der Regel auf einzelne Spezialitäten beschränkte.

Die getesteten Schadstoffe bei diesen 44 Patienten werden in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

1. Actimycin f. Ung.	1mal	21. Osmaron	1mal
2. Anaesthesin	11mal	22. NAOH	3mal
3. Anetol 25%	1mal	23. Nickelsulfat	1mal
4. Anilin	8mal	24. Novocain	3mal
5. Butazolidin Sa.	1mal	25. Panthesin Sa.	1mal
6. Chromsäure	2mal	26. Paraxin Sa.	1mal
7. Euraxil Sa.	1mal	27. Pellidol Sa.	6mal
8. Formalin	1mal	28. Perubalsam	3mal
9. Hirudoid Sa.	1mal	29. Phenol	1mal
10. Ichtyol Sa.	1mal	30. Pyrogallol	1mal
11. Ikon-Abszess Sa.	1mal	31. Quecksilber	3mal
12. Jod	2mal	32. Resorcin	4mal
13. Kaliumdichromat	2mal	33. Rivanol	6mal
14. KOH	3mal	34. Siwalin Sa.	1mal
15. Leucomycin Sa.	1mal	35. Sublimat	1mal
16. Medicreme	1mal	36. Teerh. Präparate	2mal
17. Medicrucin F.	1mal	37. Terpentin	2mal
18. Mirdurlan Sa.	1mal	38. Thrombophob Sa.	1mal
19. M-P- Pu	6mal	39. Venostasin Sa.	1mal
20. Myxal Tinct.	1mal	40. Vioform Sa.	1mal

Beim Vergleich der Testergebnisse aus Tabelle 7, mit den beiden letzten Aufführungen, ergeben sich deutliche Parallelen.

Anaesthesin-haltige Salben oder Präparate, die Substanzen der gleichen Gruppe (Para-Gruppe) beinhalten, wurden in 38 Fällen als Kontaktnoxen ermittelt. Das bedeutet bei einer Gesamtzahl von 178 positiven Reaktionen 21,34%.

16 Mal waren Medikamente, die Neomycin oder ein verwandtes Antibiotikum enthalten, Ekzem auslösende Faktoren. Koppelungsreaktionen von Neomycin, Framycetin, Gramycetin sind bekannt.

Weiterhin fällt auf, daß Hirudoid-und Thrombophob Salbe oft nicht vertragen werden. Wie schon angedeutet, können ihre Salbengrundlagen verantwortlich sein.

Die Zahl der Kontaktekzeme durch Rivanol (Aethacridinlactat) war in den Jahren vor 1967 häufig, scheint aber in den letzten Jahren abgenommen zu haben. Offensichtlich kommen andere medizinische Farbstoffe heute mehr zur Anwendung.

(SCHUBERT)

R.L. MAYER machte schon 1928 die Beobachtung, daß Pellidol ein stark sensibilisierender Stoff ist. Die Fähigkeit der Azofarbstoffe, Gruppenallergien mit p-Aminoverbindungen einzugehen, wurde später durch zahlreiche Autoren bestätigt.

VI ZUSAMMENFASSUNG

In der Zeit von 1953 bis 1972 wurden an der Dermatologischen Universitätsklinik 21760 Kranke wegen Haut- und Geschlechtskrankheiten stationär behandelt. 840 wurden klinisch wegen einer Ulcusbildung im Bereich der distalen Anteile der unteren Extremitäten behandelt. Unter diesen waren 221 Frauen und 78 Männer, bei denen eine Ekzematisation aufgetreten war.

Das Durchschnittsalter der Ulcusträger lag zu Beginn des Leidens für Männer und Frauen bei 45,8 Jahren. Das Durchschnittsalter bei dem gleichen Patientenkollektiv zur Zeit der letzten stationären Behandlung betrug 58,7 Jahre. Es zeigt sich, daß Ulcuspatienten mit nachgewiesener Sensibilisierung mit einer durchschnittlich 13-jährigen Ulcusanamnese eine erheblich längere Krankheitsdauer aufweisen als die Nichtsensibilisierten. Die durchschnittliche Krankheitsdauer bei nicht sensibilisierten Ulcusträgern wird mit 8 Jahre angegeben.

148 der Kranken wiesen Veränderungen am linken, 89 am rechten und 62 an beiden Beinen auf. Zwölfmal lag ein Diabetes mellitus vor.

Der Gipfel der Ekzematisation trat bei 127 Patienten (41,5%) nach 1-5 jähriger Behandlungsdauer der Geschwürsbildung ein. Bei 51 Patienten (17%) traten die Sensibilisierungserscheinungen nach 6-10 jähriger Ulcusanamnese auf. Intoleranzreaktionen zeigten sich bei 79 Patienten (26,5%) erst nach mehr als 10-jähriger Behandlung. Nur in 45 Fällen (15%) betrug die Behandlungszeit bis zum Einsetzen der Ekzematisation weniger als ein Jahr.

Eine besondere Akuität des Krankheitsbildes mit Streuung wiesen 130 Kranke auf. Das bedeutet, daß die Rezidivrate mit 43,5% außerordentlich hoch lag.

Eine Sicherung der Unterstellung einer iatrogenen Sensibilisierung wurde ab 1967 durchgeführt. Im Epicutantest wurden an 80 Testpersonen 237 positive Reaktionen ermittelt. Die Schwerpunkte der Sensibilisierungen wurden in Tabellen erfaßt. Die Sensibilisierungsnoxen wurden im Hinblick auf ihre ekzematogene Potenz untersucht. Außer von der chemischen Struktur ist die sensibilisierende Wirkung der Substanzen auch von der Häufigkeit ihrer Anwendung abhängig.

Perubalsam erwies sich bei 26 von 80 positiven Testpersonen mit 32,5% als das stärkste Ekzematogen; es folgen Tinct. Benzoës mit 28%, Neomycin und Benzocain mit jeweils 20%. Im Therapieplan müssen mögliche Gruppen- und Kopplungsallergien einbezogen werden.

Die erhebliche Anzahl von Salbengrundlagenunverträglichkeiten rechtfertigt die Forderung an die pharmazeutische Industrie, die genaue Zusammensetzung der Salbengrundlagen anzugeben.

Bei Kontaktekzem-Allergie gegenüber Salben schützen Epicutantestungen vor der irreführenden Folgerung, daß bei Wechsel des Präparates die sensibilisierende Agens ausgeschaltet wird. Während der Behandlung von Ulcerationen ist die Durchführung regelmäßiger Epicutantestungen ratsam. Für den Fall einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen ein Medikament oder eines seiner Bestandteile, empfiehlt es sich einen Allergiepass auszustellen.

Das Schwergewicht in der Behandlung eines Beingeschwürs soll in der Versorgung mit sachgerechten Verbänden und in der Beachtung der allgemeinen Kreislaufregulation liegen. Die Verordnung von topisch wirksamen Medikamenten tritt dagegen in ihrer Bedeutung zurück. Die Deklaration der Inhaltsstoffe und Salbenträger ist zur Abwicklung notwendiger substanzanalytischer Tests zu empfehlen.

VII LITERATURVERZEICHNIS

1. Bandmann, H.J.:
Kontakttekzeme und Ekzematogene
Muench. med. Wschr. 30, 1560-1572 (1967)
2. Bandmann, H.J.; Dohn, W.:
Die Epicutantestung
Bergmannverlag Muenchen 1967
3. Bandmann, H.J.; Reichenberger, M.:

Hautarzt 8,11 (1957)
4. Beukelaar, L. de:
Allergic Reactions to Wool Fat Alcohols
Dermatologica 136, 434-439 (1968)
5. Braun, W.:
Epicutantest
Prakt. Allergie-Diagnostik
Herausg. Prof. Dr. M. Werner u. Dr. V. Ruppert
Georg Thieme Verlag
6. Cronin, E.:
Lanolin Dermatitis
Brit. J. Derm. 78, 167-174 (1966)
7. Dorn, H.:
Kontaktallergie gegenüber Salben-Konservierungs-
mittel und Hydrocortison
Zschr. Haut.-Geschl.-Krk. 43, 2, 49-52 (1968)
8. Ebstein, E.:
Detection of Neomycin Sensitivity
Arch. Derm.-Vol. 91, 50-54 (1965)
9. Eichholtz, F.:
Die toxische Gesamtsituation auf dem Gebiet
der menschlichen Ernährung
Springer, Berlin, 21-119 (1956)

10. Engelhardt, W.:
Die Überempfindlichkeit der Haut gegen
Perubalsam
Münch. med. Wschr. 7, 256 (1935)
11. Fleck, M.:
Über Anaesthesinallergie
Derm. Wschr. 132, 988 (1955)
12. Friederich, H.C.; Ruther, H.:

Neue med. Welt, 1405 (1950)
13. Halperin, M.H.; Friedland, C.K.; Wilkins, R.W.:
The effect of local compression upon blood
flow in the extremities of men
Amer. Heart J. 35, 211 (1948)
14. Hiemisch, I.; Landes, E.:
Zur Frage der Neomycin Allergie
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 43,2, 49-52 (1968)
15. Ianniello, I.:
Zur Lokalbehandlung des Ulcus cruris
Diss. Univ. Köln (1969)
16. Jestädt, R.; Schlüter, G.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur percutanen
Thrombolyse mit einer neuen synthetischen
Heparinoid Salbe
Med. Welt 297-299 (1964)
17. Kuriez, Cl.; Desmondes, F.; Pelce, P.H.:
Die Entwicklung des therapeutischen Vorgehens
der Behandlung und Prophylaxe der Beingeschwüre
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 97, 101 (1957)
18. Laubstein, H.:
Therapiebedingte Sensibilisierung bei der
Behandlung des Ulcus cruris
Zschr. Ärztl. Fortbildung (Jena) 60,
1107-1110 (1966)
19. Marcus, A.:
Zit. bei Peter, G.; Schröpl, F.; Franzwa, H.
Der Hautarzt 20 Jg. H. 10 (1969)

20. Matner, Th.:
Sensibilisierung durch Neomycin
Der Hautarzt 10, 446 (1969)
21. Mayer, R.L.:
Überempfindlichkeit gegen Körper von
Chinonstruktur
Archiv f. Dermat. 156, 331 (1928)
22. Nikolowski, W.:
Über die differentielle Morphogenese des
sogenannten seborrhoischen Ekzems
Archiv f. Dermat. 196, 501-512 (1953)
23. Peter, G.; Schröpl, F.; Franzwa, H.:
Experimentelle Untersuchungen über die allergene
Wirkung von Wollwachsalkoholen
Der Hautarzt 20 Jg. H. 10 (1969)
24. Reichenberger, M.:
Zur epicutanen Sensibilisierung bei Ulcus cruris
Kranken - Über gehäufte Eucerinallergie
Arch. klin. exp. Dermat. 223, 56-63 (1965)
25. Schieferstein, G.; Fischer, H.:
Über die Ursachen der Whitfieldstreuung bei
Kranken mit Ulcus cruris
Zschr. Haut-Geschl.-Krkh. 44, 285-290 (1969)
26. Schmidt, F.; La Baume; Lietz, G.:
Richtlinien für geeignete Salbengrundlagen
Zschr. Haut-Geschl.-Krkh. 14, 292-300 (1953)
27. Schneider, W.; Fischer, H.:
Die chronisch-venöse Insuffizienz
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1969)
28. Schreus, Th.:
Zit. bei Zezschwitz, K.A. v.
Zschr. Ärztl. Fortbild. 52, 281-284 (1958)
29. Schubert, H.:
Das iatrogene Kontaktekzem
Allergie und Asthma 13, 25-30 (1967)

30. Schultheiss, E.:
Überempfindlichkeit gegenüber amidosulfosauren
Salzen höhermolekularer aliphatischer Amine
Zschr. Haut. Geschl.-Krk. 22, 310 (1957)
31. Schwarzfeld, H.K.:
Sensitivity to Ointment containing Woolfat
U.S. Armed-Forc. Med. J. 3, 1371-1375 (1952)
ref. Zschr. Haut.-Geschl.-Krk. 84, 211 (1953)
32. Schwarzfischer, G.:
Die Parabenallergie und die analytische
Differentialaustestung gegenüber den
Alkylestern der p-Hydroxybenzoesäure
33. Sigg, K.:
Varicen, Ulcus cruris und Thrombose
Springer Verlag-Berlin-Göttingen-Heidelberg
34. Sinning, S.:
Ergebnisse der Epicutantestungen die vom
1.7.1958 - 30.6.1968 an der Dermatologischen
Universitätsklinik Marburg durchgeführt wurden.
Diss. Univ. Marburg 19
35. Spier, H.W.:
Therapie des Ulcus cruris venosum
Dtsch. med. Wschr. 91, 1790-1792 (1966)
36. Spier, H.W.:
Funktionelle Hautprüfungen bei allergischen
Krankheiten
Gottron-Schönfeld III, 2, 393-410
37. Wereide, K.:
Contact Allergy to Woolfat (Lanolin)
Acta Derm. Venerol. 45, 15-18 (1965)
38. Wesener, G.:
Über von den verschiedenen Erscheinungsformen
des varicösen Symptomenkomplexes ausgehende
generalisierte Sensibilisierung
Zschr. Haut-Geschl.-Krk. 23, 265 (1957)
39. Zezschwitz, K.H.v.:
Gesichtspunkte zur Behandlung chronischer
Beingeschwüre unter Berücksichtigung häufig
vorkommender Salbenunverträglichkeiten
(am Beispiel Perubalsam)
Zschr. Ärztl. Fortbild. 52, 281-284 (1958)

LEBENS LAUF

Am 23.12. 1944 wurde ich als zweite Tochter des Arztes Dr. med. Siegfried Neumann und seiner Ehefrau Dr. med. Gisela, geb. Lenz, in Ober-Mockstadt, Kreis Wetterau, geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die Volksschule in meinem Geburtsort.

Ostern 1955 wurde ich am Gymnasium Nidda, Wetteraukreis, aufgenommen und besuchte es bis 1965. Hier bestand ich im Februar 1965 das Abitur im Neusprachlichen Zweig.

Ab Sommersemester 1965 studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg Zahnheilkunde.

Das Zahnmedizinische Staatsexamen legte ich im Sommer 1972 ab.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: Iatrogen bedingte Ekzeme in der Umgebung von Hautlücken am Unterschenkel beim Menschen im Dermatologischen Institut Marburg

unter Leitung von Prof. Dr. H. C. Friederich

mit Unterstützung durch Prof. Dr. H. C. Friederich ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wird in folgendem Publikationsorgan Fachbereich Humanmedizin veröffentlicht.

Marburg, den 25.10. 1973

Romy Ha Neumann

Herrn Prof. Dr. H. C. Friederich möchte ich für die
Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung
bei der Durchführung der Arbeit meinen herzlichsten Dank
sagen.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps- Universität Marburg
waren die Professoren und Dozenten:

Amon, Bommer, Castenholz, Dimroth, Friederich, Haan, Havemann,
Hennis, Hering, Heuser, Janke, Karlson, Korb, Kreutz, Mahr,
Niemeyer, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rodeck, Rohen,
Rosemann, Salfeld, Schiff, Schmid, Seidel, Siegert, Schnell,
Walcher, Zilliken.

